

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-77229

(43)公開日 平成10年(1998)3月24日

| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|--------|----------------|--------|
| A 6 1 K 31/40 | AAM | | A 6 1 K 31/40 | AAM |
| // C 0 7 D 209/16 | AAE | | C 0 7 D 209/16 | AAE |

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平8-233056

(22)出願日 平成8年(1996)9月3日

(71)出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所
神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(71)出願人 596129662

株式会社金剛器械
富山県富山市問屋町一丁目三番地

(72)発明者 矢澤 一良

神奈川県藤沢市鶴沼松が岡3-19-9

(72)発明者 鹿野 真弓

神奈川県川崎市中原区市ノ坪223-4-510

(72)発明者 鬼村 謙二郎

山口県宇部市西楳返2丁目22-13

(72)発明者 米田 憲司

富山県富山市呉羽町6880番地7

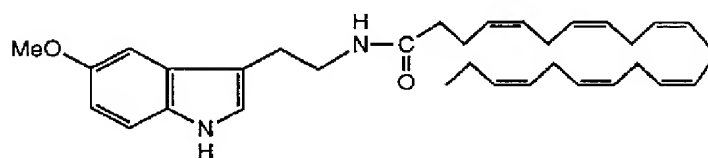
(54)【発明の名称】 自発運動抑制剤

(57)【要約】

【課題】 ヒト及び動物の自発運動を抑制する自発運動抑制剤を提供する。

【解決手段】 下記式

【化1】



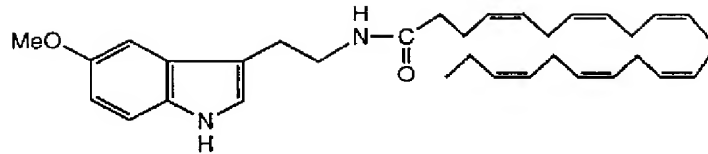
で表される5-メトキシトリプタミン誘導体を有効成分として含有する自発運動抑制剤。

【効果】 上記の自発運動抑制剤は、効果的にヒト及び動物の自発運動を抑制する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式

【化1】



で表される5-メトキシトリプタミン誘導体を有効成分として含有する自発運動抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はドコサヘキサエノイル基を有する5-メトキシトリプタミン誘導体を有効成分とする自発運動抑制剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年高齢人口の増大に伴い、老人介護が大きな社会問題となりつつある。最も多い介護の担い手は家族であるが、一般に介護期間が年単位の長期にわたるため、家族の疲弊は著しい。特に老人性痴呆症での夜間徘徊は、本人にとって事故の危険性が大きいだけでなく家族の睡眠を妨げ、その肉体的、精神的疲労を増大させる。痴呆症における徘徊は、患者の不安感増大によって現れる症状とされているため、患者の精神を鎮静化させる薬剤の投与が望まれる。しかし、現在臨床に用いられているトランキライザー等の薬物は副作用が強く、全身的に代謝機能の低下している老人に投与することは望ましくない。すなわち副作用が弱く、穏やかな作用を有する薬剤の供給が望まれている。

【0003】一般に、ヒト及び動物が、他から強制されることなく自発的に行う運動を自発運動という。この自発運動は、新規な環境に置かれるなど、不安を感じたときに増加することが知られている。上記の夜間徘徊も自

発運動の一種と考えられる。

【0004】N-アセチル5-メトキシトリプタミンはメラトニンと呼ばれ、松果体で合成されるホルモンである。その分泌量は概日リズムを示し、日周リズムをつかさどるホルモンと考えられており、ヒトでは睡眠誘導効果が報告されている(Proc. Natl. Acad. Sci., 91, 1824, 1994)。一方、n-3系列高度不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)は、記憶、学習能の改善、免疫抑制作用等の他、攻撃性の減少などの効果を有することが報告されている(J. Clin. Inv., 97, 1129, 1996)。また、メラトニン、DHAのいずれも生体内に存在する成分であり、大量に投与しても副作用が少ないことが知られている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、ヒト及び動物の自発運動を抑制しうる自発運動抑制剤を提供することを目的とする。

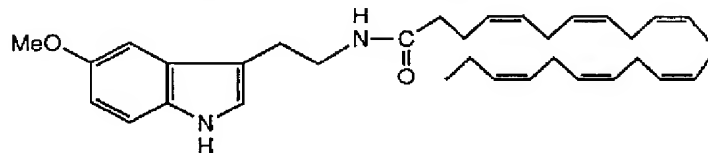
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、下記式(I)で表される5-メトキシトリプタミン誘導体が、優れた自発運動抑制作用を示すという新しい知見に基づき本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は、式(I)

【0008】

【化2】



【0009】で表される5-メトキシトリプタミン誘導体を有効成分とする自発運動抑制剤を提供する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の上記式(I)で表されるドコサヘキサエノイル基を有する5-メトキシトリプタミン誘導体は、例えば5-メトキシトリプタミンと対応するドコサヘキサエン酸クロリドとを溶媒中、トリエチルアミン等の存在下に反応させることにより製造することができる。

【0011】本発明の5-メトキシトリプタミン誘導体の投与量は、年齢、性別、体重、症状、あるいは投与形態により異なるが、一般には、1日あたり約1gであり、1回あるいは数回に分けて服用される。

【0012】本発明に係る5-メトキシトリプタミン誘導体は治療のために経口的あるいは非経口的に投与することができる。

【0013】経口投与剤としては、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤、直腸投与剤、皮膚外用剤、吸入剤とすることができる。これらの製剤は有効成分に薬学的に認容である製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。

【0014】経口投与用の固形製剤を製造するには、有効成分と賦形剤例えば乳糖、デンプン、結晶セルロー

ス、乳糖カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸などを混合して散剤とするか、さらに必要に応じて白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤などを加えて湿式又は乾式造粒して顆粒剤とする。錠剤を製造するにはこれらの散剤及び顆粒剤をそのままあるいはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルコポリマーなどの腸溶性基剤で被覆して腸溶性製剤、あるいはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製造するには散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、有効成分をグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆し軟カプセル剤とすることができる。

【0015】経口投与用の液状製剤を製造するには、有効成分と白糖、ソルビトール、グリセリンなどの甘味剤とを水に溶解して透明なシロップ剤、更に精油、エタノールなどを加えてエリキシル剤とするか、アラビアゴム、トラガント、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを加えて乳剤又は懸濁剤としてもよい。これらの液状製剤には所望により矯味剤、着色剤、保存剤などを加えてもよい。

【0016】注射剤を製造するには、有効成分を必要に応じて塩酸、水酸化ナトリウム、乳糖、乳酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのpH調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤とともに注射用蒸留水に溶解し、無菌ろ過してアンプルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空下凍結乾燥し、用時溶解型の注射剤としてもよい。また、有効成分にレシチン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射用乳剤とすることもできる。

【0017】直腸投与剤を製造するには、有効成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジ及びモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加湿して溶融し型に流しこんで冷却するか、有効成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆すればよい。

【0018】皮膚外用剤を製造するには、有効成分を白色ワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて必要ならば加湿して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合したのちポリエチレンなどの不織布に展延してテープ剤とする。吸入剤を製造するには、有効成分をフロンガスなどの噴射剤に溶解又は分散して

耐圧容器に充填しエアゾール剤とする。

【0019】上記構成を有する本発明の薬剤は、公知の製造法、例えば日本薬局方第10版製剤総則記載の方法ないし適当な改良を加えた方法によって製造することができる。

【0020】

【実施例】以下、本発明を合成例、試験例等によりさらに詳細に説明する。

【0021】合成例1 5-メトキシトリプタミン誘導体の合成

ドコサヘキサエン酸(0.099 g, 0.3 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液にオキサリルクロリド(0.08 mL, 0.9 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去してドコサヘキサエン酸クロリドを調製した。次いで、5-メトキシトリプタミン(0.057 g, 0.3 mmol)、トリエチルアミン(0.06 mL, 0.4 mmol)のジクロロメタン(2.0 mL)溶液に、上で調製したドコサヘキサエン酸クロリドのジクロロメタン(1.0 mL)溶液を0℃で加え、さらに室温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トリエチルアミンの5%ヘキサン溶液で処理)に付し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、目的とするドコサヘキサエノイル基を有する5-メトキシトリプタミン誘導体(I)(0.090 g, 0.18 mmol, 60%)を得た。

【0022】 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.07 (2H, m), 2.16 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (2H, m), 2.77 - 2.88 (10H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.59 (2H, ddd, 6.7, 6.7, 5.9 Hz), 3.85 (3H, s), 5.28 - 5.43 (12H, m), 5.56 (1H, br t, 5.9 Hz, CO-NH), 6.86 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.250 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.10 (1H, br, NH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.23, 20.52, 23.38, 25.32, 25.51, 25.54, 25.60, 36.52, 39.55, 55.91, 100.50, 111.96, 112.42, 112.68, 122.76, 126.98, 127.72, 127.84, 128.05, 128.10, 128.22, 128.24, 128.28, 128.56, 129.22, 131.53, 132.03, 154.08, 172.28. IR (neat) 3408, 3298, 3013, 2962, 2934, 1651, 1583, 1527, 1485, 1440, 1392, 1356, 1267, 1217, 1172, 1072, 1035, 923, 829, 796, 711, 430 cm^{-1} . Mass (m/z) 500 (M^+).

【0023】自発運動量の試験方法

被検物質はあらかじめクレモフォルEL (Sigma Chemical Co.製)に溶解し、試験直前に最終クレモフォルEL濃度が10%となるよう生理食塩水に希釈した。

4周齢のCrj : CD-1 (ICR)系雄性マウスを5日間検疫馴化飼育し、体重、一般状態の観察から健康と思われるものを実験に使用した。動物は温度 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 55 ± 10

%、換気回数13回/時、照明12時間（午前7時～午後7時）の条件で飼育した。試料は高圧蒸気滅菌した固型飼料（MF、オリエンタル酵母工業株式会社製）を、飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加した井水（残留塩素濃度約2ppm）を給水瓶により自由に摂取させた。試験は1群マウス3匹の3試行とし、被検物質溶液10ml/kgを、尾静脈より2ml/minの速度で投与した。投与後磁力線センサー付のケージに移し、60分後までの自発運動量を、10分毎に実験動物自発運動量センサー（NA-AS01、株式会社ニューロサイエンス製）で測定した。

【0024】得られた試験成績は平均値±標準誤差で表し、各試験群毎の対照群、被検物質群および対照物質群について分散分析を行ない、群間の差が有意な場合はダネット多重試験（Dunnet's multiple test）を行なった。検定における有意水準は5%以下とした。

【0025】試験例1

被検物質として、本発明の5-メトキシトリプタミン誘

導体（DHA-MT）100mg/kgを用い、前記試験方法に従い自発運動量を測定した。結果を表1に示す。本物質の投与により、自発運動量の有意な低下が確認された。

【0026】比較試験例1

被検物質として、ドコサヘキサエン酸エチル（DHA-Et）60mg/kgを用い、前記試験方法に従い自発運動量を測定した。結果を表1に示す。

【0027】比較試験例2

被検物質として、メラトニン40mg/kgを用い、前記試験方法に従い自発運動量を測定した。結果を表1に示す。

【0028】比較試験例3

被検物質として、メラトニン40mg/kgおよびドコサヘキサエン酸エチル60mg/kgの混合物を用い、前記試験方法に従い前記試験方法に従い自発運動量を測定した。結果を表1に示す。

【0029】

【表1】

表1. 自発運動量

| 物質名 | 投与量 (mg/kg) | 自発運動量 | | | | | |
|--------------------|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 投与後時間区分（分） | | | | | |
| | | 0-10 | 10-20 | 20-30 | 30-40 | 40-50 | 50-60 |
| 被検物質不含 (コントロール) | - | 383 ±34 | 334 ±37 | 332 ±35 | 313 ±51 | 253 ±34 | 131 ±90 |
| DHA-MT | 100 | 267 ±46 | 79 ±16 | 75 ±19 | 52 ±15 | 68 ±42 | 109 ±62 |
| DHA-Et | 60 | 367 ±4 | 355 ±47 | 326 ±40 | 347 ±13 | 257 ±83 | 246 ±27 |
| メラトニン | 40 | 319 ±24 | 325 ±57 | 329 ±13 | 318 ±19 | 276 ±35 | 218 ±13 |
| DHA-Et +メラトニン | 60 40 | 349 ±17 | 380 ±31 | 303 ±24 | 256 ±34 | 287 ±53 | 217 ±35 |

【0030】

【発明の効果】本発明の自発運動抑制剤は、効果的にヒ

ト及び動物の自発運動を抑制する。したがって、老人性痴呆症等における徘徊を抑制しうる。